

ARYL AMIDINES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF USE

Publication number: JP2002544162 (T)

Publication date: 2002-12-24

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international:

**A61K31/155; A61K31/357; A61K31/36; A61K31/404;
A61K31/433; A61P21/02; A61P25/04; A61P25/08; A61P25/14;
A61P25/16; A61P25/22; A61P25/28; C07C257/18;
C07D209/08; C07D285/14; C07D317/46; C07D317/52;
C07D317/58; C07D319/20; A61K31/155; A61K31/357;
A61K31/403; A61K31/433; A61P21/00; A61P25/00;
C07C257/00; C07D209/00; C07D285/00; C07D317/00;
C07D319/00; (IPC1-7): A61K31/155; A61K31/357; A61K31/36;
A61K31/404; A61K31/433; A61P21/02; A61P25/04; A61P25/08;
A61P25/14; A61P25/16; A61P25/22; A61P25/28; C07C257/18;
C07D209/08; C07D285/14; C07D317/46; C07D317/58;
C07D319/20**

- European:

**A61K31/155; A61K31/357; A61K31/404; A61K31/433;
C07C257/18; C07D285/14; C07D317/52; C07D319/20**

Application number: JP2000061677T 20000508

Priority number(s): US19990133347P 19990510; WO2000US12533 20000508

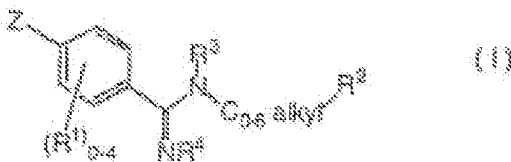
Also published as:

WO0067751 (A1)
EP1178792 (A1)
AU4828300 (A)
CA2372496 (A1)

Abstract not available for JP 2002544162 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 0067751 (A1)**

Compounds represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, are disclosed. Pharmaceutical compositions and methods of treatment are also included.



.....
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-544162
(P2002-544162A)

(43) 公表日 平成14年12月24日 (2002. 12. 24)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 C 257/18		C 0 7 C 257/18	4 C 0 2 2
A 6 1 K 31/155		A 6 1 K 31/155	4 C 0 3 6
31/357		31/357	4 C 0 8 6
31/36		31/36	4 C 2 0 4
31/404		31/404	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-616777(P2000-616777)
(86) (22) 出願日 平成12年5月8日 (2000. 5. 8)
(85) 翻訳文提出日 平成13年11月9日 (2001. 11. 9)
(86) 国際出願番号 PCT/US 0 0 / 1 2 5 3 3
(87) 国際公開番号 WO 0 0 / 6 7 7 5 1
(87) 国際公開日 平成12年11月16日 (2000. 11. 16)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 3 3 , 3 4 7
(32) 優先日 平成11年5月10日 (1999. 5. 10)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 メルク エンド カムパニー インコーポ
レーテッド
MERCK & COMPANY INC
OPORATED
アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
ュー 126
(72) 発明者 クレイボーン、クリストファー・エフ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065-0907、ローウエイ、イースト・リ
ンカーン・アベニュー・126
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外5名)

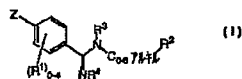
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールアミジン、かかる化合物を含有する組成物および使用方法

(57) 【要約】

式 (I) で示される化合物：または医薬上許容されるそ
の塩もしくは水和物を開示する。医薬用組成物および処
置方法もまた包まれる。

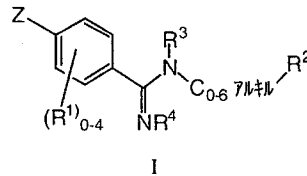
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I：

【化1】



で示される化合物、または医薬上許容されるその塩もしくは水和物。

〔式中：

各R¹は独立して：ハロ、C₁₋₇アルキル、ハロC₁₋₇アルキル、OH、OC₁₋₇アルキルおよびハロC₁₋₇アルコキシから成る群から選択されるメンバーを表し、

Zは：H、ハロ、C₁₋₇アルキル、ハロC₁₋₇アルキル、OH、ハロC₁₋₇アルコキシおよびアリールから成る群から選択されるメンバーを表すか、または

R¹基およびZもしくは組み合わせた2個のR¹基は融合アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基を表し、該融合基はOH、ハロ、C₁₋₇アルキル、スルホニル、シアノ、OC₁₋₇アルキル、ハロC₁₋₇アルキルおよびハロC₁₋₇アルコキシから選択される1ないし4個の基で置換されていてもよく、残りのR¹基は元来定義されたとおりであり；

R³およびR⁴は独立して：H、C₁₋₇アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、アリールまたはヘテロシクリルを表し；並びに

R²はH、アリールまたはヘテロアリールを表し、該アリールまたはヘテロアリールは：ハロ、OH、C₁₋₇アルキル、OC₁₋₇アルキル、ハロC₁₋₇アルキルおよびハロC₁₋₇アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されていてもよい。]

【請求項2】 ZがH、ハロ、C₁₋₇アルキルおよびハロC₁₋₇アルコキシから選択されるか、またはZを1個のR¹基と組み合わせて、1ないし4個

のハロ基で置換されていてもよい融合アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 0ないし3個の R^1 基が存在し、存在する場合、 R^1 基が独立してハロ、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R^3 がHまたは C_{1-7} アルキルを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 R^3 がHを表す請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 R^4 がHまたは C_{1-7} アルキルを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 R^4 がHを表す請求項6に記載の化合物。

【請求項8】 C_{0-6} アルキルが C_{1-4} アルキルを表す請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 C_{0-6} アルキルがメチレンを表す請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 R^2 がHまたはアリールを表し、このアリールはハロ、O、H、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 医薬上許容される塩の形態の請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 ZがH、ハロ、 C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから成る基から選択されるか、またはZが1個の R^1 基と組み合わせて、1ないし4個のハロ基で置換されていてもよい融合アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基を表し；

0ないし3個の R^1 基が存在し、存在する場合、 R^1 が、独立して、ハロ、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択され；

R^3 はHまたは C_{1-7} アルキルを表し；

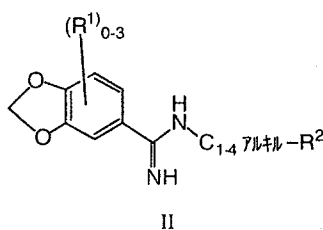
R^4 はHまたは C_{1-7} アルキルを表し；

C₀₋₆ アルキルはC₁₋₄ アルキルを表し、

R² はHまたはアリールを表し、該アリールはハロ、OH、C₁₋₇ アルキル、OC₁₋₇ アルキル、ハロC₁₋₇ アルキルおよびハロC₁₋₇ アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 式I I :

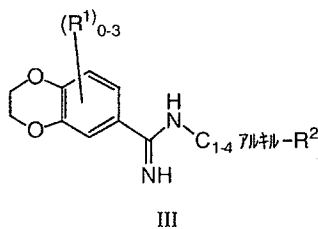
【化2】



[式中、メチレンジオキシ基の-CH₂-は1ないし2個のハロまたはC₁₋₇ アルキル基で置換されていてもよく、R¹ およびR² は前に定義されているとおりである。] で表される請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 式I I I :

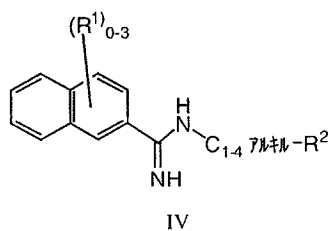
【化3】



[式中、エチレンジオキシ基の-CH₂CH₂-は1ないし4個のハロ、またはC₁₋₇ アルキル基で置換されていてもよく、R¹ およびR² は前に定義されているとおりである。] で表される請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 式I V :

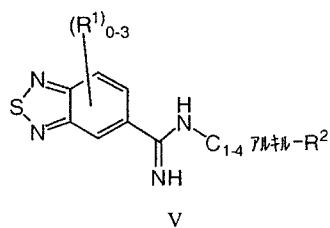
【化4】



[式中、ナフチル基の遠位フェニル環は 1 ないし 4 個のハロ、または C₁₋₇ アルキル基で置換されていてもよく、R¹ および R² は前に定義されているとおりである。] で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】 式 V :

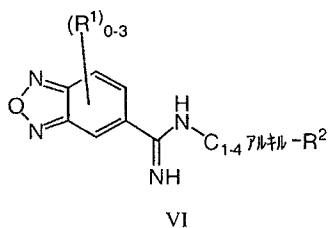
【化 5】



[式中、R¹ および R² は前に定義されているとおりである。] で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】 式 VI :

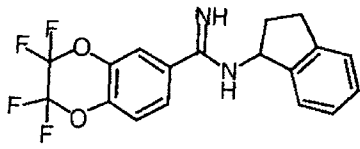
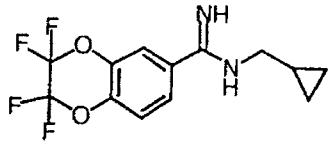
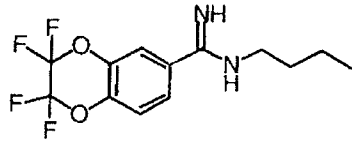
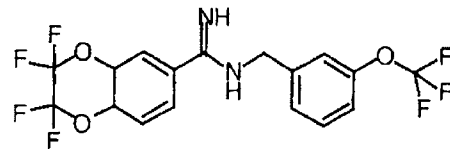
【化 6】

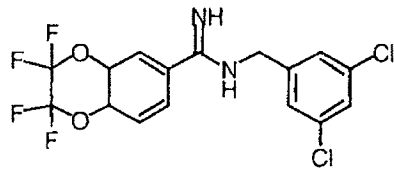
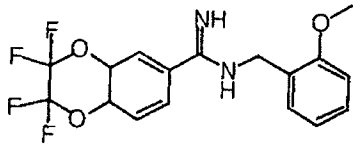
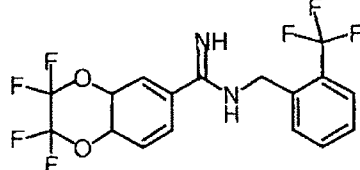
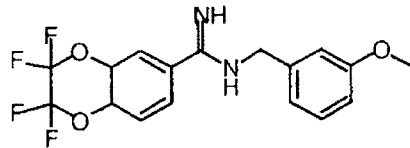
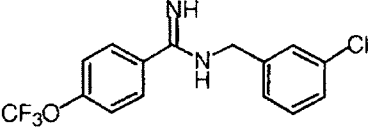


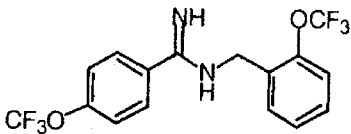
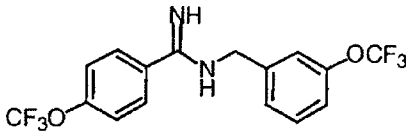
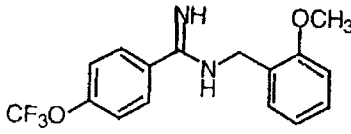
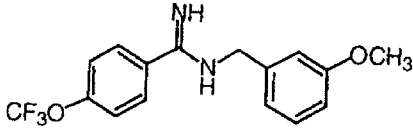
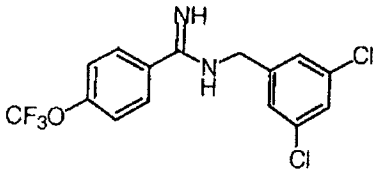
[式中、R¹ および R² は前に定義されているとおりである。] で表される請求項 1 に記載の化合物。

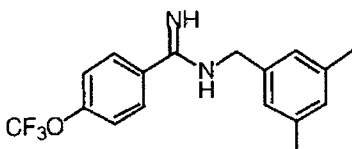
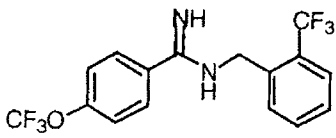
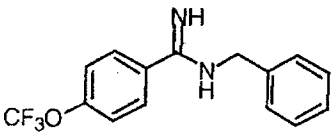
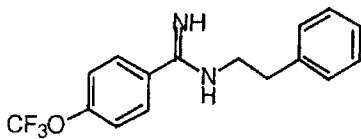
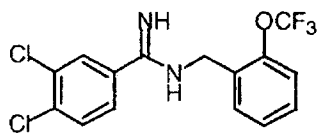
【請求項 18】 以下の表 :

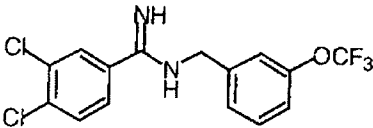
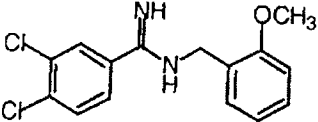
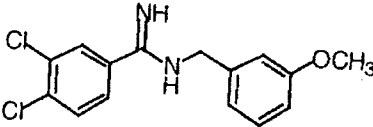
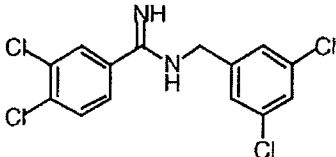
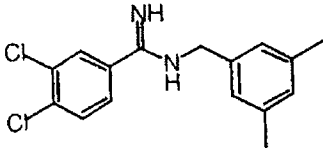
【表 1】

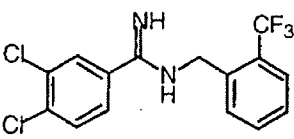
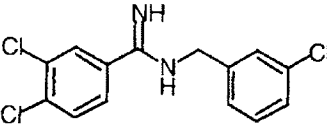
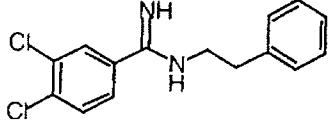
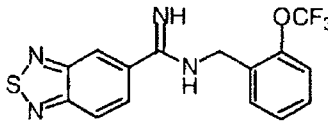
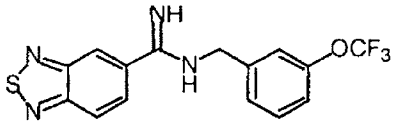
実施例番号	構造／化学名
1	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-インダン-1-イル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>
2	 <p>N-シクロプロピルメチル-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>
3	 <p>N-ブチル-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>
4	<p>N-(3, 5-ジメチルベンジル)-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>
5	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>

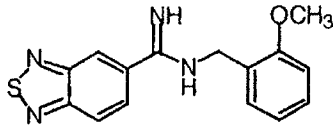
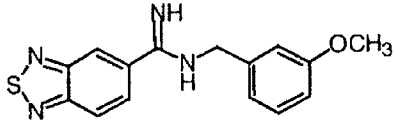
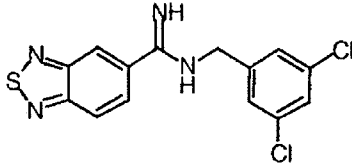
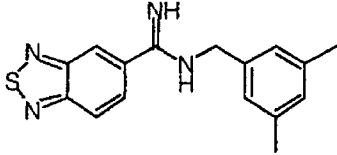
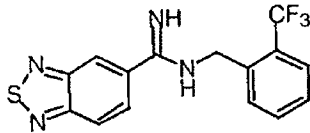
6	 <p>N-(3,5-ジクロロベンジル)-2,2,3,3-テトラフルオロ-2,3,4a,8a-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-カルボキシアミジン</p>
7	 <p>2,2,3,3-テトラフルオロ-N-(2-メトキシベンジル)-2,3,4a,8a-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-カルボキシアミジン</p>
8	 <p>2,2,3,3-テトラフルオロ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2,3,4a,8a-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-カルボキシアミジン</p>
9	 <p>2,2,3,3-テトラフルオロ-N-(3-メトキシベンジル)-2,3,4a,8a-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-カルボキシアミジン</p>
10	 <p>N-(3-クロロベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>

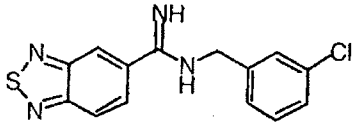
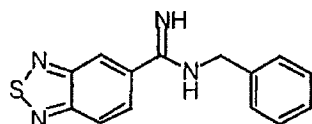
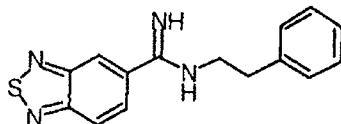
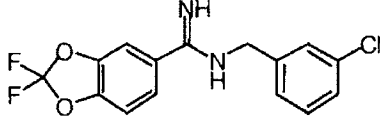
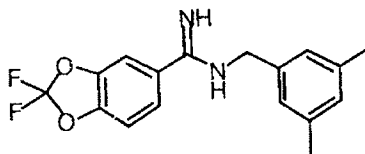
11	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>
12	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>
13	 <p>N-(2-メトキシベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>
14	 <p>N-(3-メトキシベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>
15	 <p>N-(3,5-ジクロロベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>

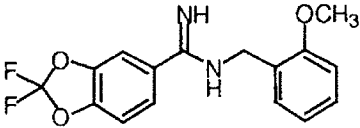
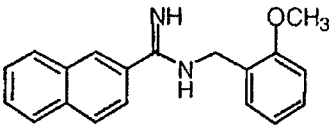
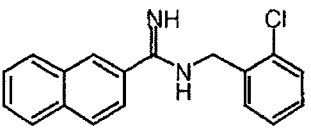
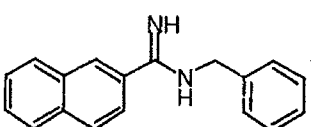
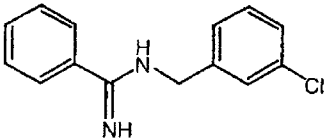
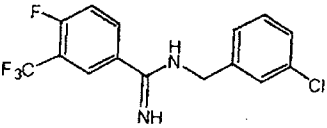
16	 <p>N-(3,5-ジクロロベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>
17	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>
18	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>
19	 <p>N-フェネチル-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>
20	 <p>3,4-ジクロロ-N-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>

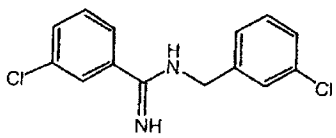
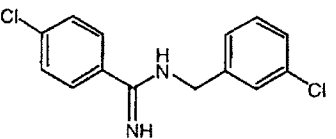
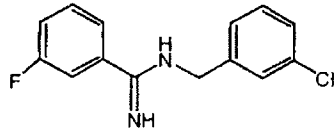
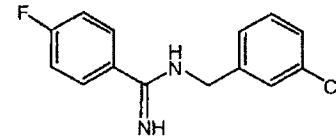
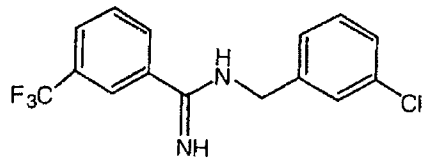
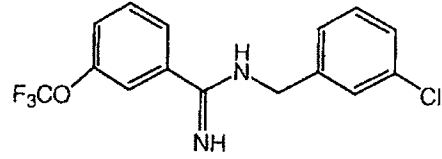
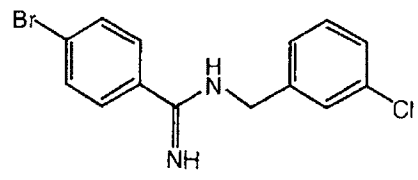
21	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>
22	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(2-メトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>
23	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(2-メトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>
24	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3, 5-ジクロロベンジル)-ベンズアミジン</p>
25	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3, 5-ジメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>

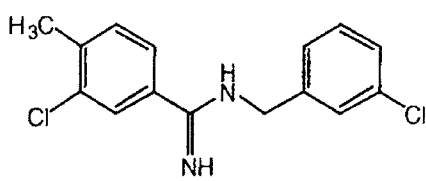
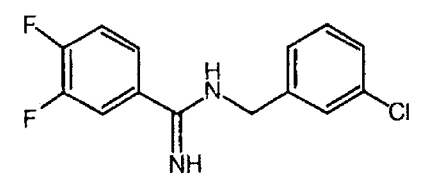
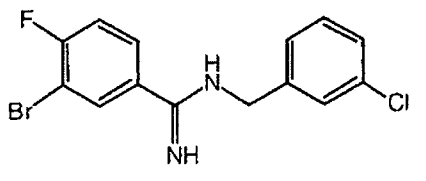
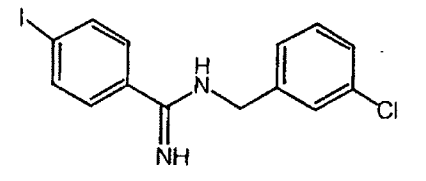
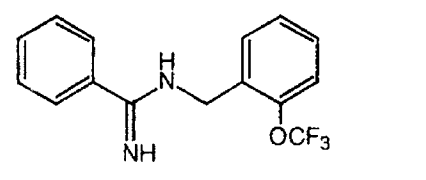
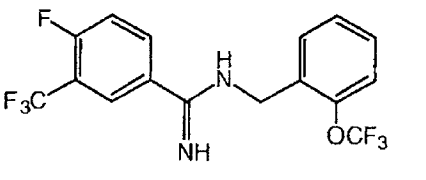
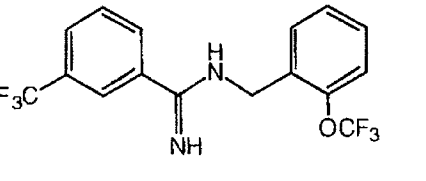
26	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ベンズアミジン</p>
27	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3-クロロ-ベンジル)-ベンズアミジン</p>
28	 <p>3, 4-ジクロロ-N-フェネチル-ベンズアミジン</p>
29	 <p>N-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>
30	 <p>N-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>

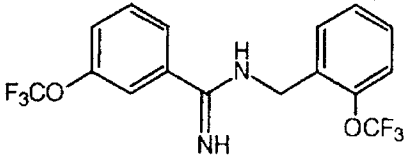
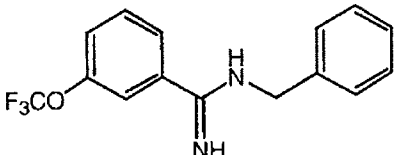
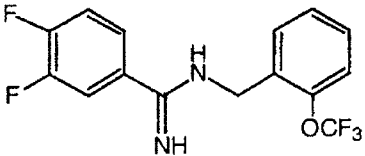
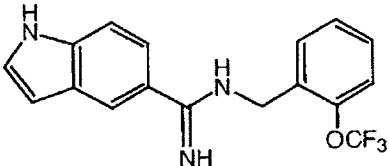
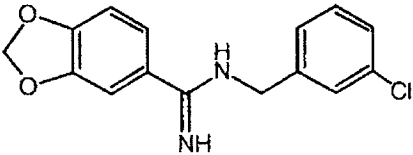
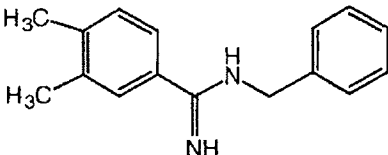
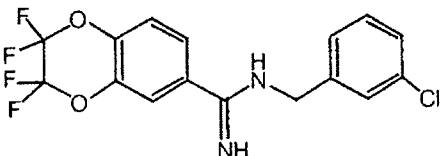
31	 <p>N-(2-メトキシベンジル)ーベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾールー5ーカルボキシアミジン</p>
32	 <p>N-(3-メトキシベンジル)ーベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾールー5ーカルボキシアミジン</p>
33	 <p>N-(3, 5-ジクロロベンジル)ーベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾールー5ーカルボキシアミジン</p>
34	 <p>N-(3, 5-ジメチルベンジル)ーベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾールー5ーカルボキシアミジン</p>
35	 <p>N-(2-トリフルオロメチルベンジル)ーベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾールー5ーカルボキシアミジン</p>

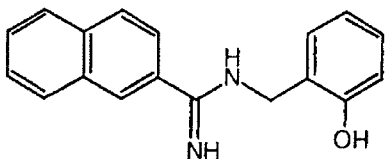
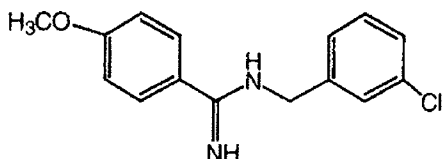
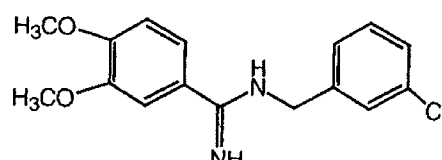
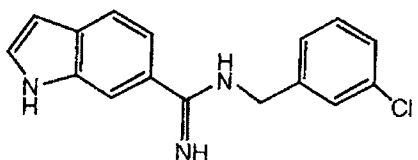
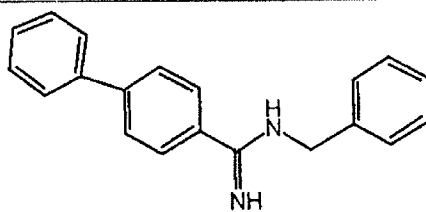
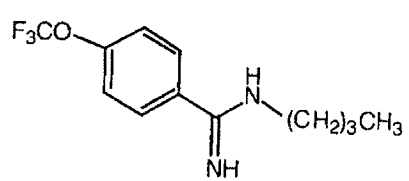
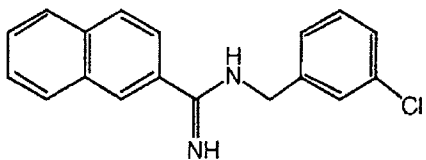
36	 <p>N-(3-クロロベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>
37	 <p>N-ベンジル-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>
38	 <p>N-ベンジル-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>
39	 <p>N-(3-クロロベンジル)-2, 2-ジフルオロ-ベンゾ[1, 3]ジオクソール-5-カルボキシアミジン</p>
40	 <p>N-(3, 5-ジメチルベンジル)-2, 2-ジフルオロ-ベンゾ[1, 3]ジオクソール-5-カルボキシアミジン</p>

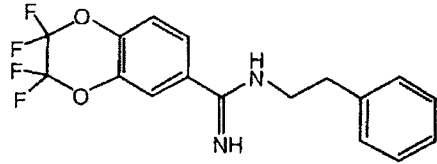
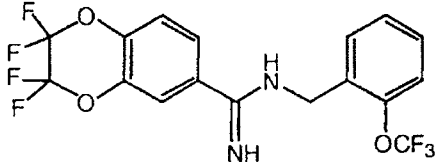
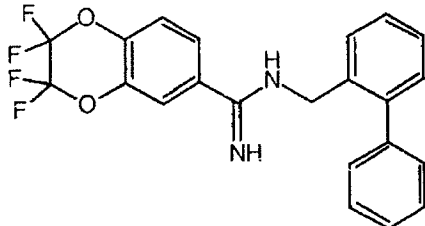
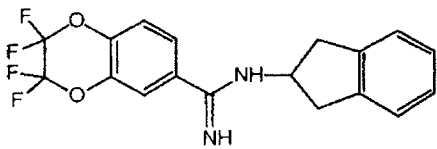
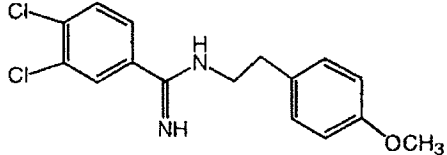
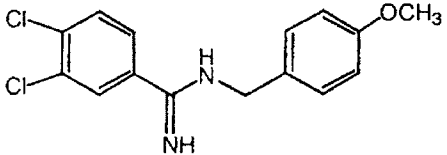
41	 <p>2, 2-ジフルオロ-N-(2-メトキシベンジル)-ベンゾ[1, 3]ジオクソール-5-カルボキシアミジン</p>
42	 <p>N-(2-メトキシベンジル)ナフタレン-2-カルボキシアミジン</p>
43	 <p>N-(2-クロロベンジル)-ナフタレン-2-カルボキシアミジン</p>
44	 <p>N-ベンジル-ナフタレン-2-カルボキシアミジン</p>
45	
46	

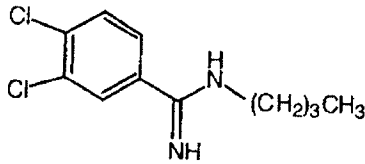
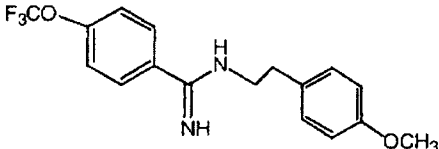
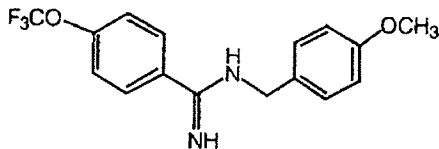
47	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
48	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
49	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
50	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
51	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
52	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
53	 <chem>Brc1ccc(cc1)C(=O)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>

54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

68	 <chem>Oc1ccccc1CN=Cc2cccc3ccccc23</chem>
69	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=N)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
70	 <chem>COc1cc(OC)ccc1C(=N)NCCc2ccc(Cl)cc2</chem>
71	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=N)NCCc3ccc(Cl)cc3</chem>
72	 <chem>c1ccc(cc1)C(=N)NCCc2ccccc2</chem>
73	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=N)NCCc2ccccc2</chem>
74	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN=Cc2cccc3ccccc23</chem>

75	 <chem>O=C1C(=O)c2cc(Oc3cc(F)(F)F)c(F)c(F)c21NCc4ccccc4</chem>
76	 <chem>O=C1C(=O)c2cc(Oc3cc(F)(F)F)c(F)c(F)c21NCc4cc(OC(F)(F)F)ccc4</chem>
77	 <chem>O=C1C(=O)c2cc(Oc3cc(F)(F)F)c(F)c(F)c21NC(Cc4ccccc4)c5ccccc5</chem>
78	 <chem>O=C1C(=O)c2cc(Oc3cc(F)(F)F)c(F)c(F)c21NCc4c5ccccc5CC4</chem>
79	 <chem>COc1ccc(CCN=C(Cl)c2cc(Cl)cc(Cl)c2)cc1</chem>
80	 <chem>COc1cccc(CCN=C(Cl)c2cc(Cl)cc(Cl)c2)c1</chem>

81	 <chem>CCN=Cc1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>
82	 <chem>COc1ccc(cc1)CCN=Cc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>
83	 <chem>COc1ccc(cc1)CN=Cc2ccc(OC(F)(F)F)cc2</chem>

に記載の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは水和物。

【請求項19】 医薬上許容される担体と組み合わせた請求項1に記載の化合物を含んでなる医薬用組成物。

【請求項20】 NMDA NR2B媒介の疾患または症状を処置するのに有効量の請求項1に記載の化合物をかかるとする哺乳動物対象に投与することからなる該哺乳動物対象におけるNMDA NR2B媒介の疾患または症状を処置する方法。

【請求項21】 NMDA NR2B媒介の疾患または症状が疼痛、神経障害性疼痛、てんかん、発作、不安、脳虚血、筋肉痙攣、アルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病からなる群から選択される請求項20に記載の方法。

【請求項22】 疾患または症状が疼痛または神経障害性疼痛である請求項21記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は新規アリールアミジン、かかる化合物を含有する組成物および神経学的疾患および神経変性疾患の処置方法に関する。とりわけ本発明はNMDA NR2Bアンタゴニストとして有用なアミジンに関する。従って本発明の化合物は、疼痛（とりわけ神経障害性疼痛）、てんかん、発作、不安、脳虚血、筋肉痙攣、アルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病などの神経学的疾患および神経変性疾患を緩解、処置または予防するのに有用である。

【0002】

ヒトにおけるNMDAレセプターアンタゴニストの鎮痛効果は明白である。イオンチャネルアンタゴニスト例えばケタミンおよびデキストロメトルファンは、鎮痛用量をわずかに越えるだけで幻覚、鎮静および失調症を生じる。NR2Bレセプターは脊髄後角に入る殆んど小型感覚神経繊維のシナプス前およびシナプス後に見出され、もっぱらシナプス後に見出されるその他のNMDAレセプターとは異なっている。この限定的な分布により副作用の可能性が低下し、標的が神経障害およびその他の疼痛症状の処置に非常に魅力的なものになる。

【0003】

グルタミン酸塩は慢性疼痛および疼痛を伴う神経毒性に関係するプロセスにおいて重要な役割を果たし、主にN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）レセプターを介して作用する。多くの証拠が神経障害性疼痛の進展および維持におけるNMDAレセプターの関与を示している。NMDAレセプターアンタゴニスト、例えばケタミン、デキストロメトルファンおよびCPP（3-（2-カルボキシピペラジン-4-イル）-プロピル-1-ホスホン酸）により、帯状疱疹後神経痛、脊髄損傷による中枢性の疼痛および幻肢痛などの多くの神経障害において症状の緩解を生じたことが報告されている（Kristensenら（1992）；Eideら（1995）；Knoxら（1995）；Maxら（1995））。しかしながら、鎮痛用量での、眩暈、頭痛、幻覚、身体違和感および認知および運動機能の障害などの精神異常発現効果により、広範な使用が禁じられ

ている。神経障害性疼痛を処置するための可能な薬剤使用としてNMDAレセプターアンタゴニストを利用するために、副作用プロファイルが低減された新規薬物の開発が必要である。

【0004】

天然のNMDAレセプターは1個のNMDA R1 (NR1) サブユニットおよび少なくとも1個のNMDA R2 (NR2) サブユニットから成るヘテロ二量体である。レセプタークローニング計画により、NR1サブファミリー (単一の遺伝子の別のスプライシングに由来する8個のイソ体を有する) および単一の遺伝子によりコードされる4個のNR2サブユニット (A、B、CおよびD) (概説に関してはWhitingおよびPriestly (1996) 参照) などの複数のNMDAレセプターサブユニットがCNSにおいて同定された。機能的レセプターは神経学的および薬理的に異なる特性を有し、哺乳動物のCNSにおいて特異的に分布し、これはNMDAレセプターの機能的異種性を示している (Ishiiら (1993) ; Wenzelら (1995) ; Laurieら (1997)) 。

【0005】

NR1は脳全体で見出されるが、NR2サブユニットは異なる分布を示す。とりわけ小脳においてNR2Cは多量に発現されるが、NR2Aは中程度に発現され、この組織ではNR2Bの発現は無視できるほどである。免疫細胞化学研究により、NR2Bサブユニットが限定的に分布されるのが示され、後角の薄板IおよびIIの繊維が中程度の標識により求心性繊維のシナプス前配置および疼痛伝達における関与の可能性が示唆される (Boyceら (1999)) 。脊髄で観察された染色パターンは、小脳においてNR2Bの発現が無視できる程度であることを示すデータと共に、NR2Bアンタゴニストが抗侵害受容効果を有し、しかも、非競合性NMDAアンタゴニストまたはグリシン部位アンタゴニストよりも副作用プロファイルの低減を示唆している。

【0006】

NR2B選択的アンタゴニストCP-101606は炎症性痛覚過敏の動物アッセイにおいて抗侵害受容活性を有することが報告されている (Taniguc

hiら(1997); Sakuradaら(1998))。炎症性痛覚過敏(カラゲナン誘起機械的痛覚過敏)の動物アッセイでは、NR2BアンタゴニストCP-101606およびRo25-6981は鎮痛性用量と運動機能障害を誘起する用量とを有意に分離する抗侵害受容活性を有する(Boyceら(1999))。NR2Bアンタゴニストは、広範な動物侵害受容アッセイにおいて活性であり、これは神経損傷により引き起こされる症状に加えてその他の疼痛性症状にも臨床上有用であることを示唆している。さらにこれらの化合物では、ケタミンおよびその他のNMDAイオンチャネルアンタゴニストの失調性効果を引き出す傾向が低減されている。

【0007】

多くのインビトロおよび動物モデルデータが、グルタミン酸塩作動性の系(レセプター、摂取、放出)における変化が先の生理学的刺激に対するニューロン感受性を高め、それにより2次的なニューロン損傷を引き起こすことを示唆している。パーキンソン病の発症の根元となる1次的病理学は黒質線条体経路のドーパミン作動性ニューロンの変性である(Hornykiewicz(1966))。線条体ドーパミンの損失に続いて、脳幹神経節回路構成の活性において、淡蒼球の外側区への線条体アプトプットの活性の増強などの一連の変化が生じる。線条体外側淡蒼球経路の過剰活性はパーキンソン病様症状の発症の原因となると考えられている。齧歯動物モデルにおいてポリアミンアンタゴニスト、イフェンプロジルおよびエリプロジルによるNR2B含有NMDAレセプターの選択的遮断が歩行活動の著明な増加を引き起こし(Nashら(1999))、イフェンプロジルはパーキンソン病の霊長類モデルにおいて活性を示した(Mitchellら(1995))。

【0008】

前記に基づき、本発明の1つの目的は、慣用されている薬物に比較して副作用プロファイルが低減されたNR2B活性化化合物を提供することである。

【0009】

別の目的は、新しい処置モダリティを有するNR2B経路を開発することである。

【0010】

別の目的は、神経障害性疼痛を調節するのに有用な化合物を提供することである。これらのおよびその他の目的は、本明細書に含まれる教示から当業者には明白であろう。

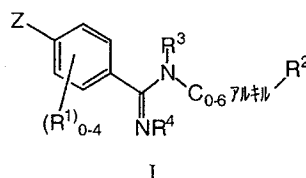
【0011】

(発明の要旨)

式I：

【0012】

【化7】



で示される化合物、または医薬上許容されるその塩もしくは水和物。

[式中：

各R¹は独立して：ハロ、C₁₋₇ アルキル、ハロC₁₋₇ アルキル、OH、OC₁₋₇ アルキルおよびハロC₁₋₇ アルコキシから成る群から選択されるメンバーを表し、

Zは：H、ハロ、C₁₋₇ アルキル、ハロC₁₋₇ アルキル、OH、ハロC₁₋₇ アルコキシおよびアリールから成る群から選択されるメンバーを表すか、または

R¹ 基およびZもしくは組み合わせた2個のR¹ 基は融合アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基を表し、該融合基はOH、ハロ、C₁₋₇ アルキル、スルフォニル、シアノ、OC₁₋₇ アルキル、ハロC₁₋₇ アルキルおよびハロC₁₋₇ アルコキシから選択される1ないし4個の基で置換されていてよく、残りのR¹ 基は元来定義されたとおりであり；

R³ およびR⁴ は独立して：H、C₁₋₇ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、アリールまたはヘテロシクリルを表し；並びに

R^2 はH、アリールまたはヘテロアリールを表し、該アリールまたはヘテロアリールは：ハロ、OH、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されている。]

【0013】

医薬用組成物および処置方法もまた含まれる。

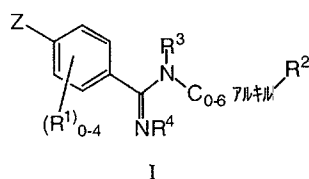
【0014】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式I：

【0015】

【化8】



[式中：

各 R^1 は独立して：ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキル、OH、 OC_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから成る群から選択されるメンバーを表し、

Zは：H、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキル、OH、ハロ C_{1-7} アルコキシおよびアリールから成る群から選択されるメンバーを表すか、または

R^1 基およびZもしくは組み合わせた2個の R^1 基は融合アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基を表し、該融合基はOH、ハロ、 C_{1-7} アルキル、スルフォニル、シアノ、 OC_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される1ないし4個の基で置換されているもよく、残りの R^1 基は元来定義されたとおりであり；

R^3 および R^4 は独立して：H、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、C

2-4 アルキニル、アリールまたはヘテロシクリルを表し；並びに

R^2 はH、アリールまたはヘテロアリールを表し、該アリールまたはヘテロアリールは：ハロ、OH、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されていてもよい。]

で示される化合物、または医薬上許容されるその塩もしくは水和物を包含する。

【0016】

特記する場合を除いて以下の定義を用い、本発明を詳細に記載する。

【0017】

ハロはF、Cl、BrおよびIを含む。ハロ C_{1-7} アルキルはハロ基で完全に、例えばペルハロアルキルまで置換された、1ないし9個の結合したハロ基を有するアルキル基を意味する。本明細書における好ましいハロ基はFである。例としては $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CHF_2$ および $-CF_2CF_3$ などがある。

【0018】

アルキル基には1ないし7個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状アルキル基、および3ないし7個の炭素原子を有する環状アルキル基などがある。結合したアルキル置換基を有するシクロアルキル基もまた含まれる。 C_{1-7} アルキル基の例としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-、s-、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。 C_{1-6} アルコキシ基の例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等がある。

【0019】

アルコキシは1ないし10個炭素原子からなる直鎖状、分岐鎖状または環状立体配座のアルコキシ基を意味する。アルコキシ基の例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピル等がある。

【0020】

「アリール」とは6ないし10個の炭素原子を含有する単環式または二環式芳香族基を意味し、フェニルおよびナフチルから選択される。

【0021】

ヘテロアリールとは5ないし15個の原子を含有し、そのうち1ないし4個はO、S (O) y (ここで y は0、1または2、およびNである) から選択されるヘテロ原子である単環式、二環式または三環式芳香族基を意味する。ヘテロアリール基の例としては：ピリジル、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾール、ベンズイミダゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、インドリル、プリンル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、フラザンおよび類似の基などがある。

【0022】

ヘテロシクリルおよびヘテロ環とは5ないし15個の原子を含有し、そのうち1ないし4個はO、S (O) y (ここで y は0、1または2、およびNである) から選択されるヘテロ原子である単環式、二環式または三環式芳香族基を意味する。この基は交互性または共鳴性二重結合を全く有さない。ヘテロ環式基にはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルフォリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロピランおよび類似の基などがある。

【0023】

Zの好ましい基にはH、ハロ、 C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシなどであり、Zを11個の R^1 基と組み合わせて融合アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基を表し、1ないし4個のハロ基で置換されていてもよい。このサブセット内ではその他の全ての可変基は前の定義どおりである。

【0024】

好ましくは0ないし3個の R^1 が存在し、存在する場合、 R^1 は、独立して、ハロ、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される。このサブセット内ではその他の全ての可変基は前の定義どおりである。

【0025】

好ましくは、 R^3 はHまたは C_{1-7} アルキルを表し、より好ましくは R^3 はHを表す。このサブセット内ではその他の全ての可変基は前の定義どおりである。

【0026】

好ましくは、 R^4 はHまたは C_{1-7} アルキルを表し、より好ましくは R^4 はHを表す。このサブセット内ではその他の可全ての変基は前の定義どおりである。

【0027】

好ましくは、式Iに示す C_{0-6} アルキルは C_{1-4} アルキルを表し、より好ましくはメチレンを表す。このサブセット内では全てのその他の可変基は前の定義どおりである。

【0028】

好ましくは、 R^2 基はHおよびアリールを表し、該アリールは、ハロ、OH、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されていてもよい。

【0029】

好ましくは式Iの化合物は医薬上許容される塩の形態であり、最も好ましくは塩化物塩の形態である。

【0030】

好ましい化合物のサブセットは医薬上許容されるその塩および水和物を含む式Iと組み合わせて記載することができる。ここで：

Zは：H、ハロ、 C_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから成る基から選択されるか、またはZは1個の R^1 基と組み合わせて、1ないし4個のハロ基で置換されていてもよい融合アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基を表す；

0ないし3個の R^1 基が存在し、存在する場合、 R^1 は、独立して：ハロ、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択され；

R^3 はHまたは C_{1-7} アルキルを表し；

R^4 はHまたは C_{1-7} アルキルを表し；

C_{0-6} アルキルは C_{1-4} アルキルを表し、

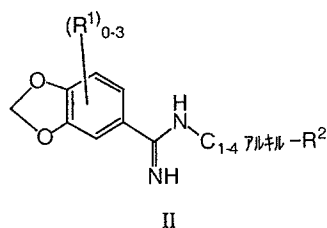
R^2 はHまたはアリールを表し、該アリールは：ハロ、OH、 C_{1-7} アルキル、 OC_{1-7} アルキルおよびハロ C_{1-7} アルコキシから選択される1ないし3個の基で置換されていてもよい。

【0031】

とりわけ興味深い化合物のサブセットは式 I I

【0032】

【化9】



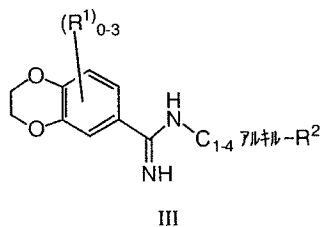
[式中、メチレンジオキシ基の $-CH_2-$ は1ないし2個のハロ、または C_{1-7} アルキル基で置換されていてもよく、 R^1 および R^2 は前の定義のとおりである。] で表される。

【0033】

とりわけ興味深い化合物の別のサブセットは式 I I I :

【0034】

【化10】



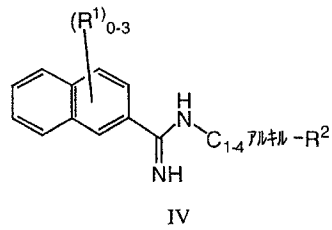
[式中、エチレンジオキシ基の $-CH_2CH_2-$ は1ないし4個のハロ、または C_{1-7} アルキル基で置換されていてもよく、 R^1 および R^2 は前の定義のとおりである。] で表される。

【0035】

とりわけ興味深い化合物の別のサブセットは式 I V

【0036】

【化 1 1】



[式中、ナフチル基の遠位フェニル環は 1 ないし 4 個のハロまたは C₁₋₇ アルキル基で置換されていてもよく、R¹ および R² は前の定義のとおりである。]

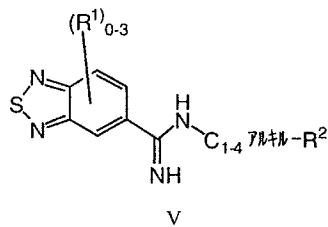
で表される。

【0037】

とりわけ興味深い化合物の別のサブセットは式 V

【0038】

【化 1 2】



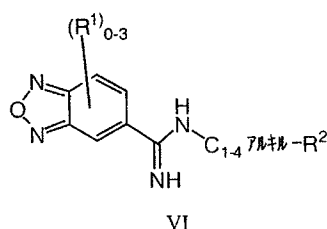
[式中、R¹ および R² は前の定義のとおりである。] で表される。

【0039】

とりわけ興味深い化合物の別のサブセットは式 V I

【0040】

【化 1 3】



[式中、 R^1 および R^2 は前の定義のとおりである。] で表される。

【0041】

式 I の化合物の代表例を実施例に示す。

【0042】

本発明は全ての異性体、互変異性体、ラセミ体のおよび分割された光学的に純粋な形態、並びにその塩を包含する。

【0043】

本明細書に記載する化合物のいくつかはオレフィン性二重結合を含有する。本発明は全ての E および Z 幾何異性体を包含する。

【0044】

「医薬上許容される塩」なる用語は無機塩基および有機塩基を含む医薬上許容される塩基から調製された塩を意味する。無機塩基から誘導される代表的な塩にはアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等がある。とりわけ好ましいものはカルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬上許容される有機塩基から誘導される代表的な塩には 1 級、2 級および 3 級アミン、天然発生のアミン置換体などのアミン置換体、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ペプチン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノラミン、エチレンジアミン、N-エチルモルフォリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチル

アミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等がある。

【0045】

本発明の化合物が塩基性である場合、医薬上許容される無機および有機酸を含む無毒性酸から塩を調製できる。かかる酸の例としては酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンフルスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等がある。

【0046】

以下の処置方法についての記載では、式Iの化合物の関連化合物には医薬上許容される塩、水和物、鏡像異性体、互変異性体等、およびかかる鏡像異性体の塩が含まれる。

【0047】

式Iの化合物は疼痛（とりわけ神経障害性疼痛）、てんかん、発作、不安、脳虚血、筋肉痙攣、アルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病などの神経学的疾患および神経変性疾患を緩解するのに有用である。

【0048】

これらの神経学的疾患および神経変性疾患のいずれかを処置するために、式Iの化合物を該疾患または症状を処置または予防するのに有効な量で投与する。化合物を慣用される無毒性の医薬上許容される希釈剤、アジュバントおよびベヒクルを含有する投与形態で、経口的、局所的、非経口的、吸入スプレーにより、または直腸的に投与できる。本明細書で用いられる非経口的なる用語には皮下、静脈内、筋肉内、皮膚内、硬膜外および胸骨内注射または注入技術などがある。温血動物例えばマウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ等の処置に加えて、本発明の化合物はヒトの神経学的疾患および神経変性疾患の処置または予防に有効である。

【0049】

式Iの化合物の治療用量はもちろん処置すべき症状の特性または重篤度、選択

した特定の化合物、その投与経路およびその他の因子に応じて変化する。これはまた個々の患者の年齢、体重および応答性に応じて変化する。従ってこれらの全診断基準を考慮した後、患者に代わって最良の判断を用いて医師が化合物の有効用量を決定できる。代表的な用量範囲は約0.001mg/kg/日から約100mg/kg/日の範囲である。

【0050】

本発明の医薬用組成物は式Iの化合物またはその塩もしくは水和物を医薬上許容される担体と組み合わせて含んでなる。その他の治療用成分を同様に含んでもよい。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾル等がある。

【0051】

組成物を複数回投与用容器または投与単位形態で提示でき、薬学の分野で公知の方法により調製できる。

【0052】

慣用されている医薬用調剤技術により、活性成分である式Iの化合物を医薬用担体と組み合わせることができる。望まれる形態に応じて担体を多様な形態にできる。経口用形態の調製において、経口用液剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液の場合、通常の医薬用媒質のいずれか、例えば水、アルコール、油、着香剤、保存剤、着色剤等を用いることができ；経口用固体制剤、例えば粉末、カプセルおよび錠剤の場合、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を用いることができる。固体経口用製剤は液体製剤よりも好ましい。望む場合、錠剤を標準的な水性または非水性技術によりコーティングすることができる。

【0053】

適当な投与量単位の例は典型的には活性成分約0.01mgから約1.0gの範囲である。

【0054】

本明細書に記載する疾患または症状を、化合物を体重kgあたり約0.01から約50mg、また別に患者1日あたり0.5mgから約3.5g投与すること

により有効に処置できる。

【0055】

活性成分を担体物質と組み合わせて投与量形態を作製することができる。例えば、ヒトに経口投与することを目的とした処方は、適当なおよび便宜的な用量の担体物質（全組成物の約5から約95%に変化できる）と共に調剤した化合物を約0.5mgから約5g含有できる。投与単位は通常活性成分を約1mgから約1000mg、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mg含有する。

【0056】

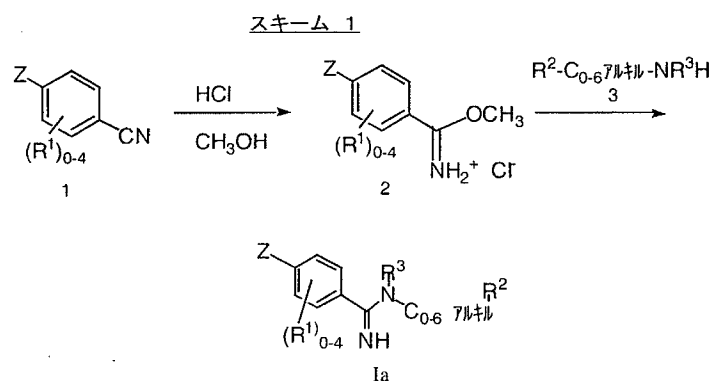
いずれかの特定の患者の具体的な用量レベルが年齢、体重、一般健康状態、性別、食餌療法、投与時間、投与経路、排出速度、薬物の組み合わせおよび治療を行う特定の疾患または症状の重篤度などの多様な因子に依存することは理解される。

【0057】

本発明の化合物を以下の一般反応スキームに従って合成できる。

【0058】

【化14】



【0059】

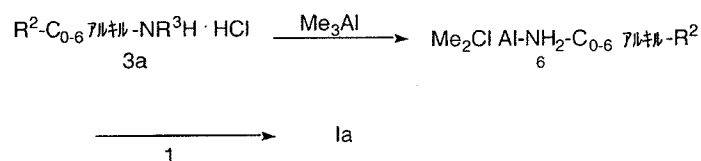
スキーム1に従って、メタノール中室温で、適当に置換されたベンゾニトリル1の溶液に塩化水素をバブリングする。減圧下揮発物質を除去し、得られた残留

物をエーテルで粉碎し、濾過して望まれる中間物質2を生じる。中間物質2を環境温度でメタノールに溶解し、環境温度でアミン3と反応させ、アルゴン下で攪拌する。減圧下揮発物質を除去し、残留物を調製用HPLCで精製するかまたはエーテルで粉碎し、アミジンIを得る。

【0060】

【化15】

スキーム 2



【0061】

スキーム2に従って、室温でアルゴン下アミン3aをエーテルに溶解し、一部をエーテル中1M 塩化水素（1当量）と反応させた。得られた沈殿を10分間激しく攪拌する。減圧下揮発物質を除去する。残留物をトルエンに懸濁し、アルゴン下0℃まで冷却し、滴加様式で2.0M トリエチルアルミニウム（1.05当量）と反応させ、室温で45分間攪拌し、中間物質6を得る（単離しない）。トルエン中ニトリル1の溶液に化合物6を加える。反応物を密封管中18時間攪拌せずに80℃まで加熱し、環境温度まで冷却し、シリカゲルカラムに注ぎ、メタノール/ジクロロメタンで溶出し、アミジン4を得る。

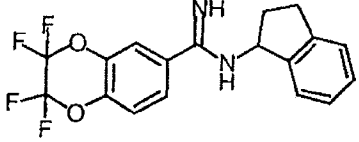
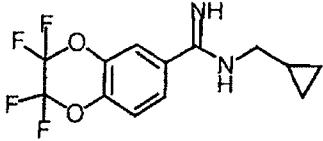
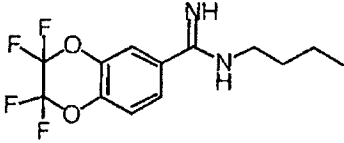
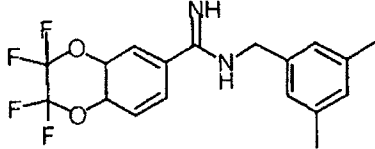
【0062】

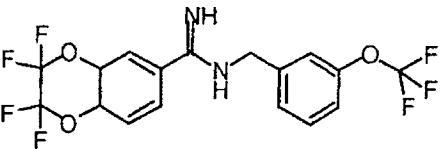
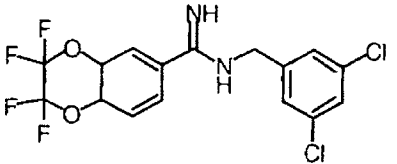
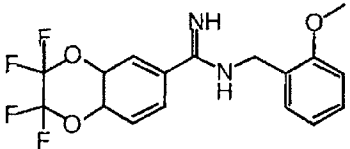
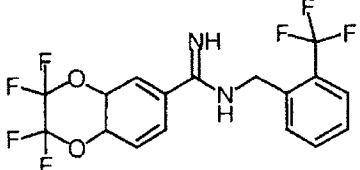
実施例

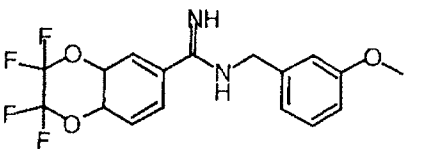
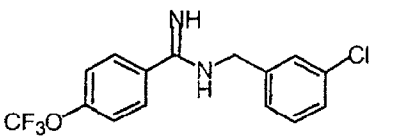
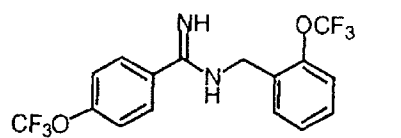
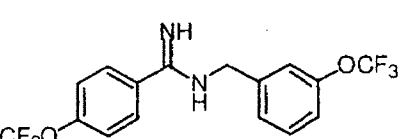
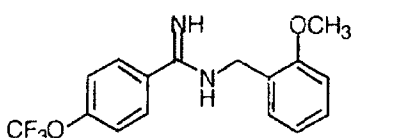
前記の一般合成スキームに記載した方法を用いて、容易に入手できる出発物質で出発するか、またはそこに通常的な修飾を加えて、以下の化合物を調製した。

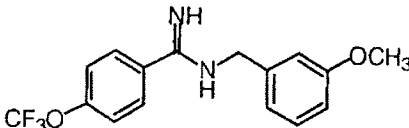
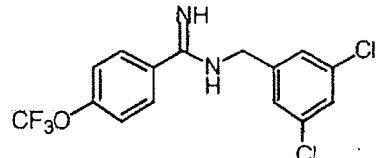
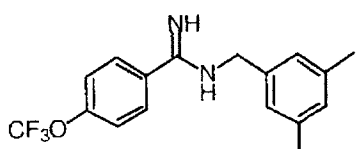
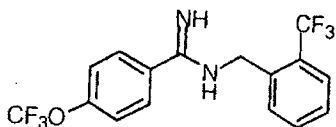
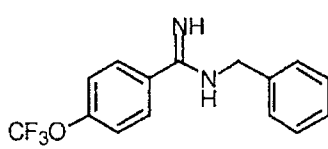
【0063】

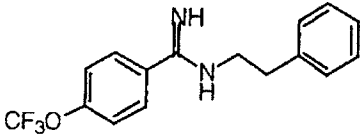
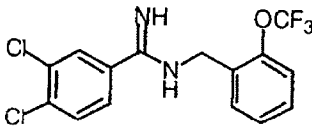
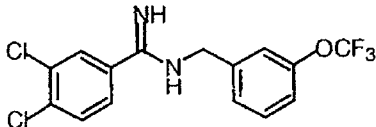
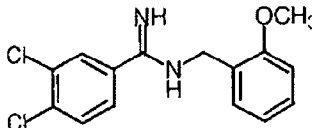
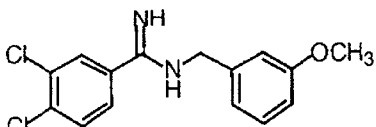
【表2】

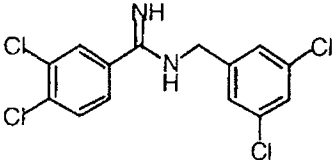
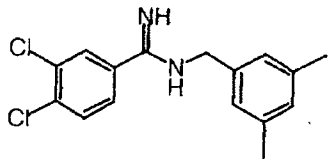
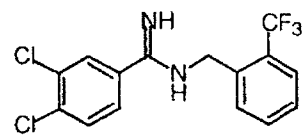
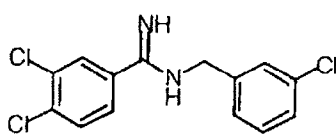
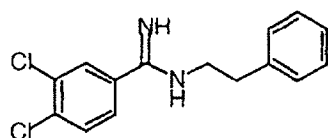
実施例番号	構造／化学名	質量スペクトル
1	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-インダン-1-イル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)367([M+H] ⁺)
2	 <p>N-シクロプロピルメチル-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)305([M+H] ⁺)
3	 <p>N-ブチル-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)307([M+H] ⁺)
4	 <p>N-(3, 5-ジメチルベンジル)-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)369([M+H] ⁺)

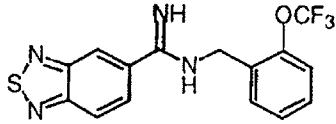
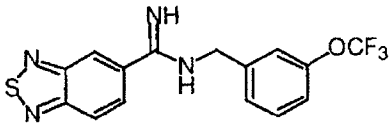
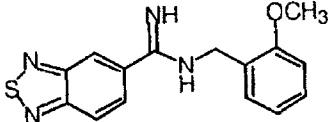
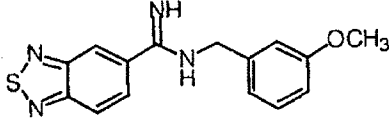
5	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)425([M+H] ⁺)
6	 <p>N-(3, 5-ジクロロベンジル)-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)409([M+H] ⁺)
7	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-(2-メトキシベンジル)-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)371([M+H] ⁺)
8	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)409([M+H] ⁺)

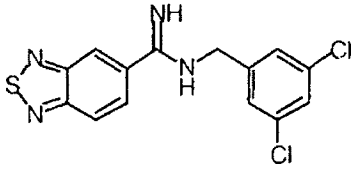
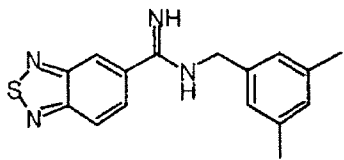
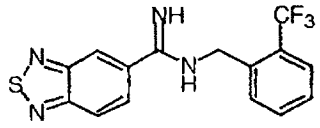
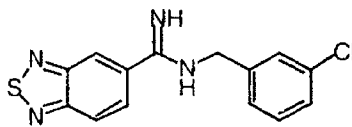
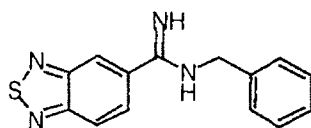
9	 <p>2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-N-(3-メトキシベンジル)-2, 3, 4a, 8a-テトラヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)371([M+H] ⁺)
10	 <p>N-(3-クロロベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)329/331([M+H] ⁺)
11	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)379([M+H] ⁺)
12	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)379([M+H] ⁺)
13	 <p>N-(2-メトキシベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)325([M+H] ⁺)

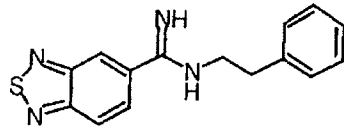
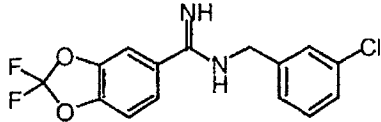
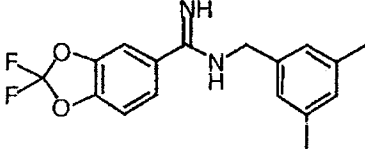
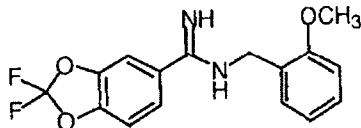
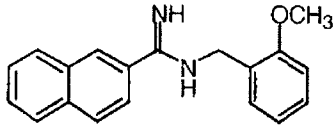
14	 <p>N-(3-メトキシベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)325([M+H] ⁺)
15	 <p>N-(3,5-ジクロロベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)363([M+H] ⁺)
16	 <p>N-(3,5-ジクロロベンジル)-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)323([M+H] ⁺)
17	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)363([M+H] ⁺)
18	 <p>4-トリフルオロメトキシ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)495([M+H] ⁺)

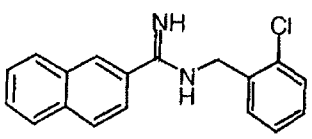
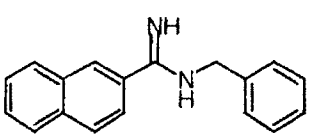
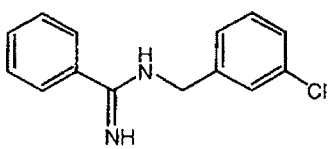
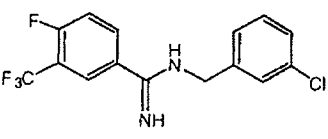
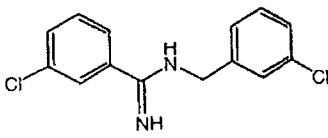
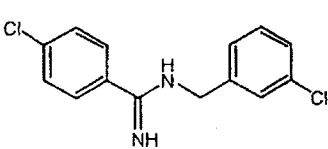
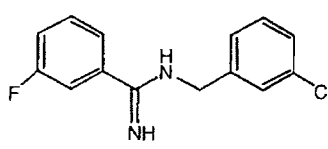
19	 <p>N-フェネチル-4-トリフルオロメトキシベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)309([M+H] ⁺)
20	 <p>3,4-ジクロロ-N-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)363([M+H] ⁺)
21	 <p>3,4-ジクロロ-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)363([M+H] ⁺)
22	 <p>3,4-ジクロロ-N-(2-メトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)309([M+H] ⁺)
23	 <p>3,4-ジクロロ-N-(2-メトキシベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)309([M+H] ⁺)

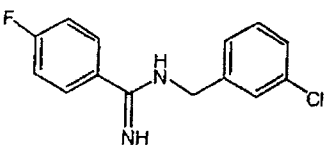
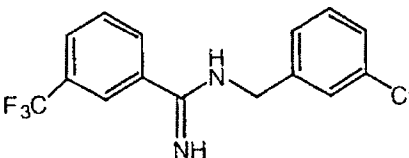
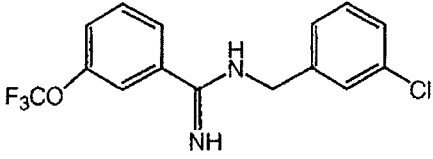
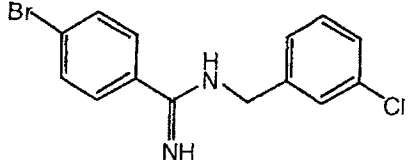
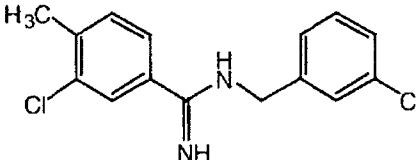
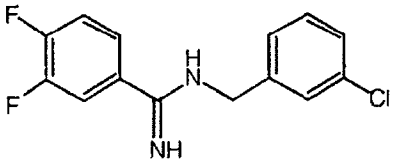
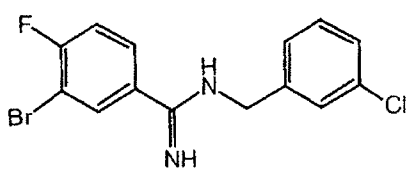
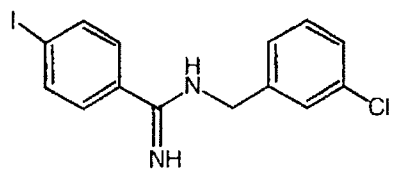
24	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3, 5-ジクロロベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)347([M+H] ⁺)
25	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3, 5-ジメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)307([M+H] ⁺)
26	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)347([M+H] ⁺)
27	 <p>3, 4-ジクロロ-N-(3-クロロベンジル)-ベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)313([M+H] ⁺)
28	 <p>3, 4-ジクロロ-N-フェネチルベンズアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)293([M+H] ⁺)

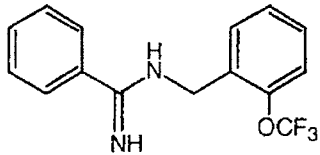
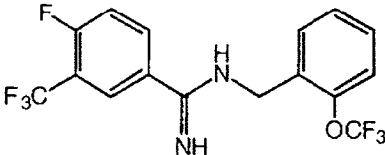
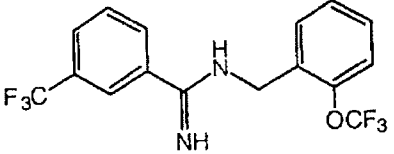
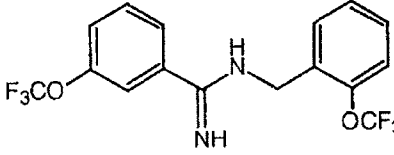
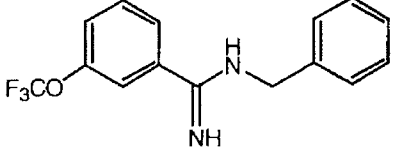
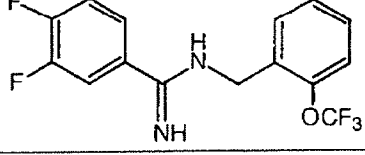
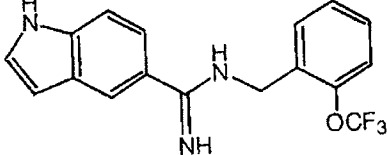
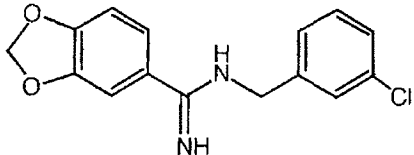
29	 <p>N-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)353([M+H] ⁺)
30	 <p>N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)353([M+H] ⁺)
31	 <p>N-(2-メトキシベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)299([M+H] ⁺)
32	 <p>N-(3-メトキシベンジル)-ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)299([M+H] ⁺)

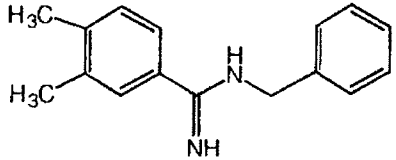
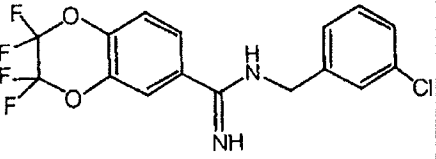
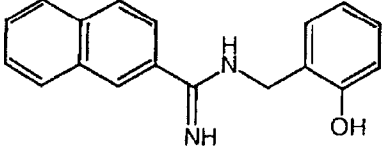
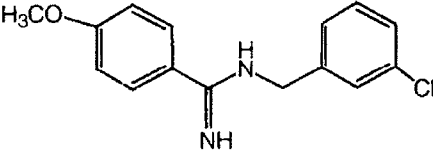
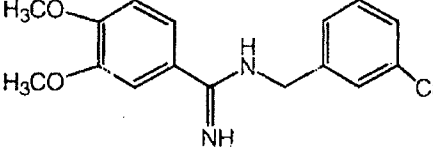
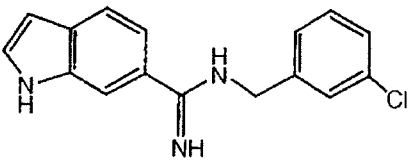
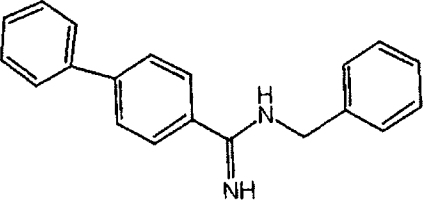
33	 <p>N-(3,5-ジクロロベンジル)-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)337([M+H] ⁺)
34	 <p>N-(3,5-ジメチルベンジル)-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)297([M+H] ⁺)
35	 <p>N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)337([M+H] ⁺)
36	 <p>N-(3-クロロベンジル)-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)303/305([M+H] ⁺)
37	 <p>N-ベンジル-ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)269([M+H] ⁺)

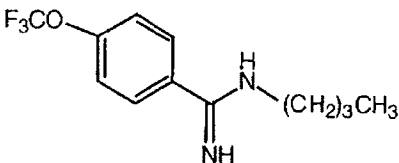
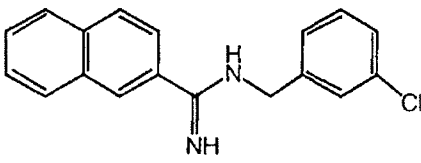
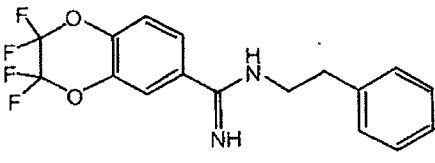
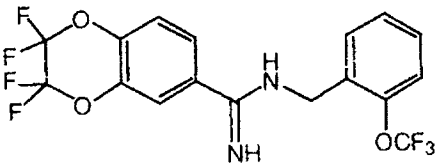
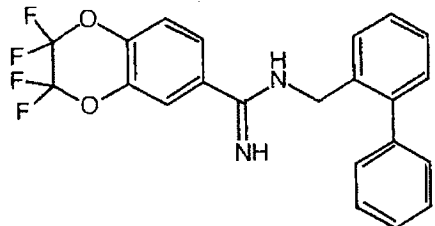
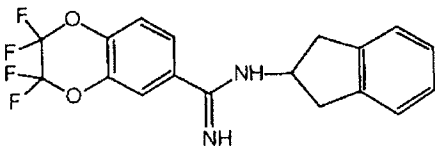
38	 <p>N-ベンジル-ベンゾ[1, 2, 5]チアジ アゾール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)283([M+H] ⁺)
39	 <p>N-(3-クロロ-ベンジル)-2, 2-ジ フルオロ-ベンゾ[1, 3]ジオクソール- 5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)325([M+H] ⁺)
40	 <p>N-(3, 5-ジメチル-ベンジル)-2, 2-ジフルオロ-ベンゾ[1, 3]ジオク ソール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)319([M+H] ⁺)
41	 <p>2, 2-ジフルオロ-N-(2-メトキシ- ベンジル)-ベンゾ[1, 3]ジオクソ- ール-5-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)291([M+H] ⁺)
42	 <p>N-(2-メトキシ-ベンジル)ナフタレ ン-2-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)291([M+H] ⁺)

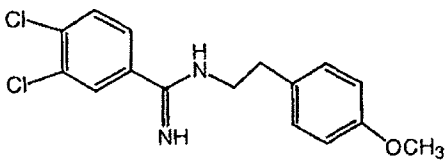
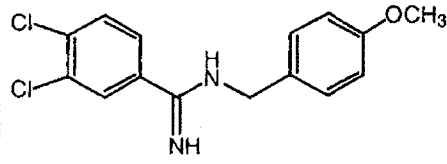
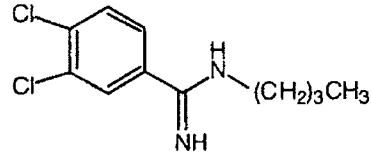
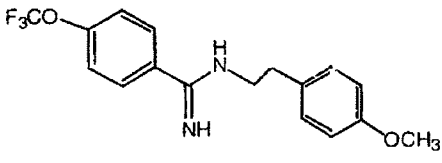
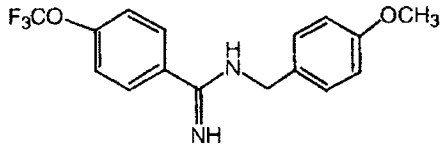
43	 <p>N-(2-クロロベンジル)-ナフタレン-2-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)295/297([M+H] ⁺)
44	 <p>N-ベンジル-ナフタレン-2-カルボキシアミジン</p>	M/Z(ES ⁺)261([M+H] ⁺)
45		M/Z(ES ⁺)245([M+H] ⁺)
46		M/Z(ES ⁺)331([M+H] ⁺)
47		M/Z(ES ⁺)279([M+H] ⁺)
48		M/Z(ES ⁺)279([M+H] ⁺)
49		M/Z(ES ⁺)263([M+H] ⁺)

50		M/Z(ES ⁺)263([M+H] ⁺)
51		M/Z(ES ⁺)313([M+H] ⁺)
52		M/Z(ES ⁺)329([M+H] ⁺)
53		M/Z(ES ⁺)323([M+H] ⁺)
54		M/Z(ES ⁺)293([M+H] ⁺)
55		M/Z(ES ⁺)281([M+H] ⁺)
56		M/Z(ES ⁺)341([M+H] ⁺)
57		M/Z(ES ⁺)371([M+H] ⁺)

58		$M/Z(ES^+) 295 ([M+H]^+)$
59		$M/Z(ES^+) 381 ([M+H]^+)$
60		$M/Z(ES^+) 363 ([M+H]^+)$
61		$M/Z(ES^+) 379 ([M+H]^+)$
62		$M/Z(ES^+) 295 ([M+H]^+)$
63		$M/Z(ES^+) 331 ([M+H]^+)$
64		$M/Z(ES^+) 334 ([M+H]^+)$
65		$M/Z(ES^+) 289 ([M+H]^+)$

66		$M/Z(ES^+) 239([M+H]^+)$
67		$M/Z(ES^+) 375([M+H]^+)$
68		$M/Z(ES^+) 277([M+H]^+)$
69		$M/Z(ES^+) 275([M+H]^+)$
70		$M/Z(ES^+) 305([M+H]^+)$
71		$M/Z(ES^+) 284([M+H]^+)$
72		$M/Z(ES^+) 287([M+H]^+)$

73		$M/Z(ES^+) 261 ([M+H]^+)$
74		$M/Z(ES^+) 295 ([M+H]^+)$
75		$M/Z(ES^+) 354 ([M+H]^+)$
76		$M/Z(ES^+) 425 ([M+H]^+)$
77		$M/Z(ES^+) 416 ([M+H]^+)$
78		$M/Z(ES^+) 367 ([M+H]^+)$

79		M/Z(ES ⁺)339([M+H] ⁺)
80		M/Z(ES ⁺)309([M+H] ⁺)
81		M/Z(ES ⁺)261([M+H] ⁺)
82		M/Z(ES ⁺)339([M+H] ⁺)
83		M/Z(ES ⁺)325([M+H] ⁺)

【0064】

生物学的アッセイ

以下のアッセイを用いて式Iの化合物の生物学的活性および有用性を示す。

【0065】

組換えヒトNR1a/NR2Bレセプターへの [³H] イフェンプロジル結合

イフェンプロジルはグルタミン酸塩、グリシンおよびMK801のレセプター

に対して遠位調節部位を介して作用するNMDAレセプターアンタゴニストであ

り、NR2B含有レセプターに関して選択的である（Grimwoodら（1996a））。組換えヒトNR1a/NR2Bレセプターを発現する細胞膜に結合する $[^3\text{H}]$ イフェンプロジルは本質的にGrimwoodら（1996a）に記載されているとおりであった。簡単に述べると、細胞ホモジネート $100\mu\text{g}$ を $[^3\text{H}]$ イフェンプロジル（NEN）および 50mM トリス酢酸塩バッファ（ $\text{pH}7.0$ ）と共に氷上でインキュベートした。一連のウェルに $10\mu\text{M}$ CP-101606を添加して非特異的結合を測定する。2時間後、細胞ハーベスターを用いてWhatman GF/Bフィルターで濾過して遊離の放射活性を結合体から分離した。フィルターをシンチレーション液に一晩浸し、シンチレーションカウンターを用いて放射活性のレベルを測定した。ワン・サイト・モデルを想定して阻止曲線を分析した。

【0066】

全般に本明細書に記載した化合物は $5\mu\text{M}$ 以下の濃度でイフェンプロジル結合を 50% 阻止することが示される。

【0067】

機能的 Ca^{++} 拮抗アッセイ—FLIPR

ヒトNR1a/2Bレセプタートランスフェクト細胞を96ウェル様式でプレートし、通常の成長培地（ビルビン酸ナトリウム含有ダルベッコMEM）で1日成長させる。ケタミン存在下デキサメタゾンを添加してこれらの細胞のNR1a/2B発現を16ないし24時間誘導する。レセプター誘導の後、細胞をアッセイバッファ（ 20mM HEPES、 0.1% BSA、 2mM CaCl_2 および $250\mu\text{M}$ プロベネシド含有ハンス平衡塩溶液（HBSS-Mg不含））で洗浄する。各96ウェル細胞プレートにアッセイバッファ中 Ca^{++} 感受性染料Fluo-3（Molecular Probes, Inc.）を加える。次いで細胞をアッセイバッファで洗浄し、バッファ $100\mu\text{l}$ 中に放置する。溶液中の被験化合物をFLIPR（Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Dynamics）でピペティングし、2分間前処理する。この時間に蛍光強度を記録する（ 488nm で励起、 530nm で放出）。次いでFLIPRでグルタミン酸塩/グリ

シン50 μ l アゴニスト溶液（最終濃度1 μ M / 1 μ M）を、既にバッファー（被験化合物またはベヒクル含有）150 μ l を含有する各ウェルに加え、蛍光を10分間連続的にモニター観察する。アンタゴニストの存在下の蛍光値をアゴニスト単独の蛍光値と比較する。

【0068】

ラットのカラゲナン誘起機械的痛覚過敏

Boyce ら（1994）に記載されている方法を用いてカラゲナン誘起痛覚過敏を逆転する薬物の能力を判定する。本質的には、動物の後足趾は凸面にあり、背面に圧を適用し、動物が発声するかまたは中止するまで徐々に圧を上げていく。機械的閾値は双方の後足趾に関して決定して比較するための基底値を提供し、その後一方の足趾にカラゲナンを注射する。ラットの後足趾にカラゲナンまたは生理食塩水の足底内注射し、双方の後足趾の機械的閾値を3時間後に再度測定する。カラゲナン誘起の痛覚過敏を生理食塩水またはカラゲナンの足底内注射されたラット間の閾値の差として判定する。被験化合物をカラゲナンの2時間後に投与し、痛覚過敏をカラゲナン誘起の阻止パーセントとして表現する。

【0069】

本明細書に含まれる全ての引用文献はそのまま引用により本明細書の一部とする。

【0070】

Boyce, S.、Chan, C. -C.、Gordon, R.、Li, C. -S.、Rodger, I. W.、Webb, J. K.、Rupniak, N. M. J.、Hill, R. G.、（1994）。L-745337：シクロオキシゲナーゼ2の選択的インヒビターはラットにおいて抗侵害受容を引き起こすが、消化性潰瘍を引き起こさない。Neuropharmacology 33：1609-1611。

【0071】

Boyce, S.、Wyatt, A.、Webb, J. K.、O'Donnell, R.、Mason, G.、Rigby, M.、Sirinathsinghji, D.、Hill, R. G. およびRupniak, N. M. J.、（1

999)。選択的NMDA NR2Bアンタゴニストは運動機能障害を引き起こさずに抗侵害受容を誘起する：後角のNR2Bサブユニットの限局的な局在との相関。Neuropharmacology 38:611-623。

【0072】

Eide, K.、Stubhaug, H.、(1995)。带状疱疹後神経痛の処置におけるN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)レセプターアンタゴニストケタミンの連続皮下投与。Oye, I.、Breivik, H.、Pain 61:221-228。

【0073】

Grimwood, S.、Gilbert, E.、Ragan, C. I.、Hutson, P. H.、(1996a)。J. Neurochem. 66:2589-2595。独特な認識部位でのリガンド作用による、安定して組換えヒトNMDAレセプターを発現する細胞への 45Ca^{2+} 流入の変調。

【0074】

Grimwood, S.、Le Bourdelles, B.、Attack, J. R.、Barton, C.、Cockett, W.、Cook, S. M.、Gilbert, E.、Hutson, P. H.、McKernan, R. M.、Myers, J.、Ragan, C. I.、Wingrove, P. B. およびWhiting, P. J.、(1996b)。組換えヒトN-メチル-D-アスパルテート・レセプター・サブタイプを発現する安定した細胞系の生成および特徴づけ。Journal of Neurochemistry 66:2239-2247。

【0075】

Hornykiewicz, O.、(1966)。ドーパミンおよび脳機能。Pharmacol. Rev. 18:925-964。

【0076】

Ishii, T.、Moriyoshi, K.、Sugihara, H.、Sakurada, K.、Kadotani, H.、Yokoi, M.、Akazawa, C.、Shigemoto, R.、Mizuno, N.、Masu, M.

ら、(1993)。N-メチル-D-アスパルテートレセプターサブユニットのファミリーの分子の特徴づけ。J. Biol. Chem. 268:2836-2843。

【0077】

Knox, D. J.、McLeod, B. J.、Goucke, C. R.、(1995)。ケタミンにより調節される急性幻肢痛。Anaesth. Intensive Care 23:620-622。

【0078】

Kristensen, J. D.、Svensson, B.、Gordh J. r.、T.、(1992)。NMDAレセプターアンタゴニストCPPはヒトに鞘内投与した後、神経性「巻き締め痛」を消失する。Pain 51:249-253。

【0079】

Laurie, D. J.、Bartke, I.、Schoepfer, R.、Naujoks, K.、Seeburg, P. H.、(1997)。モノクローナル抗体を用いて試験した4個のNMDAR2サブユニットの局所的、発生および種間発現。Brain Res. Mol. Brain Res. 51:23-32。

【0080】

Max, M. B.、Byas-Smith, M. G.、Gracely, R. H. Bennett, G. J.、(1995)。異痛症の慢性外傷後疼痛におけるNMDAアンタゴニスト、ケタミンの静脈内注入：アルフェンタニルおよびプラセボの二重盲検比較。Clin. Neuropharmacol. 18:360-368。

【0081】

Mitchell, I. J.、Hughes, N.、Carroll, C. B.、Brotchie, J. M.、(1995)。両側性6-OHDA損傷マルモセットにおける興奮性アミノ酸およびドーパミン伝達の線条体内および全身性アムニプレーション (amputation) によるパーキンソン病様症状

の逆転。Behav. Pharmacol. 6:492-507。

【0082】

Nash, J. E.、Hill, M. P. およびBrotchie, J. M.、(1999)。レセルピン処置ラットにおけるNR2B含有NMDAレセプター遮断の抗パーキンソン病様作用。Experimental Neurology 155:42-48。

【0083】

Sakurada, T. Wako, K. Sugiyama, A. Sakurada, C. Tan-Ko. K.、Kisara, K. (1998)。カプサイシン誘起侵害受容における脊髄NMDAレセプターの関与。Pharmacol. Biochem. Behav. 59:339-345。

【0084】

Taniguchi, K.、Shinjo, K.、Mizutani, M.、Shimada, K.、Ishikawa, T.、Menniti, F. S.、Nagahisa, A.、(1997)。CP-101606、NMDAレセプターNR2Bサブユニットアンタゴニストの抗侵害受容活性。Br. J. Pharmacol. 122:809-812。

【0085】

Wenzel, A.、Scheurer, L.、Kunzi, R.、Fritschy, J. -M.、Mohler, H.、Benke, D.、(1995)。ラット脳におけるNMDAレセプターサブユニットタンパク質NR2A、2B、2Cおよび2Dの分布。NeuroReport 7:45-48。

【0086】

Whiting, P. J. およびPreistly, T. (1996)。NMDA型グルタメートレセプターの分子生物学。Turner, A. J.、Stephenson, F. A. (編)、「Frontiers of Neurobiology 3, Amino Acid Neurotransmission」Portland Press、London、153-176。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US800/12533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : Please See Extra Sheet US CL : Please See Extra Sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/362, 415, 432, 465, 466, 637; 548/126, 491; 549/362, 442; 564/270, 271 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- A	Database HCAPLUS, Accession Number 1968:67609, POPOVA et al. Neuropharmacological Screening of some N-aryl-3, 4, 5-trimethoxybenzamidines. Dokl. Akad. Nauk. 1967, Vol. 20, No. 12, pages 1365-1368. See compounds in the attached abstract.	1-8, 10-12, 19, 21-22 ----- 9, 13-18, 20
X --- A	FR 2,081,555 A (GAUTIER ET AL) 10 December 1971(10/12/71), see compounds on pages 3-4.	1-3, 5-8, 10-12, 19 ----- 4, 9, 13-18, 20-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 04 AUGUST 2000		Date of mailing of the international search report 07 SEP 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer TAOFIQA SOLOLA Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/12533

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- A	US 5,672,620 A (SCHERZ ET AL) 30 September 1997, see column 4, compounds 2-3, and the attached abstract.	1-8, 10-12, 19-22 ----- 9, 13-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/12533

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/12533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
IPC (7):

A61K 31/357, 31/433, 31/4245; C07C 257/12, 257/14, 257/16, 257/18; C07D 271/12, 285/14, 317/50, 319/20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

514/362, 415, 452, 465, 466, 637; 548/126, 491; 549/362, 442; 564/270, 271

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING
This ISA found multiple inventions as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, claim(s) I, drawn to dioxane and dioxole compounds.
Group II, claim(s) I, drawn to carboxamidine compounds.
Group III, claim(s) I, drawn to thiadiazole compounds.
Group IV, claim(s) I, drawn to oxadiazole compounds.
Group V, claim(s) I, drawn to pyrrole compounds.

The inventions listed as Groups I-V do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the corresponding technical feature among groups I-V is benzocarboxamidine. However, benzocarboxamidine is known in the art. Therefore, benzocarboxamidine does not constitute a corresponding special technical feature under PCT Rule 13.1 and 13.2.

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K	31/433	A 6 1 K	31/433
A 6 1 P	21/02	A 6 1 P	21/02
	25/04		25/04
	25/08		25/08
	25/14		25/14
	25/16		25/16
	25/22		25/22
	25/28		25/28
C 0 7 D	209/08	C 0 7 D	209/08
	285/14		285/14
	317/46		317/46
	317/58		317/58
	319/20		319/20
(81) 指定国	E P (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), O A (B F, B J, C F, C G, C I, C M, G A, G N, G W, M L, M R, N E, S N, T D, T G), A P (G H, G M, K E, L S, M W, S D, S L, S Z, T Z, U G, Z W), E A (A M, A Z, B Y, K G, K Z, M D, R U, T J, T M), A E, A G, A L, A M, A T, A U, A Z, B A, B B, B G, B R, B Y, C A, C H, C N, C R, C U, C Z, D E, D K, D M, D Z, E E, E S, F I, G B, G D, G E, G H, G M, H R, H U, I D, I L, I N, I S, J P, K E, K G, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T, L U, L V, M A, M D, M G, M K, M N, M W, M X, N O, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G, S I, S K, S L, T J, T M, T R, T T, T Z, U A, U G, U S, U Z, V N, Y U, Z A, Z W		
(72) 発明者	リバトン, ナイジェル・ジエイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウェイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	リビイ, ブライアン アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウェイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	カーテイス, ニール・アール アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウェイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	クラゴウスキイ, ジエイナス アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 07065-0907、ローウェイ、イースト・リ ンカーン・アベニュー・126		

F ターム(参考) 4C022 AA05 LA04
4C036 AD06 AD27 AD30
4C086 AA01 AA02 AA03 BA13 BA15
BC13 BC85 MA01 NA14 ZA02
ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA29
ZA36 ZA94
4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB01
GB13
4C206 AA01 AA02 AA03 HA10 MA01
NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA12
ZA15 ZA16 ZA94
4H006 AA01 AA03 AB20 AB21